Monographie de produit

PrCAYSTONMD

Solution d'aztréonam pour inhalation

75 mg d'aztréonam par flacon

Antibiotique

(ATC J01DF01)

Gilead Sciences, Inc.
Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga, ON
L5N 2W3

www.gilead.ca

Date de révision :

16 octobre 2015

Numéro de contrôle : 182880

TABLE DES MATIÈRES

PrCAYSTONMD
(solution d'aztréonam pour inhalation)
75 mg d'aztréonam par flacon

PART I. RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicamenteux
Inhalation	Poudre lyophilisée stérile pour reconstitution 75 mg d'aztréonam par flacon	Lysine Diluant (0,17 % de chlorure de sodium)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) est indiqué pour la prise en charge des patients atteints de fibrose kystique ayant des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa*.

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez les patients ayant un VEMS prévu inférieur à 25 % ou supérieur à 75 % ni chez les patients infectés par le complexe *Burkholderia cepacia*.

La culture de l'expectoration et les essais de sensibilité effectués périodiquement donneront des renseignements sur la flore bactérienne en évolution et sur l'éclosion possible de résistance bactérienne.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :
Les études cliniques sur CAYSTON ne comptaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement était différente de celle de patients plus jeunes.

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 6 ans.

CONTRE-INDICATIONS

CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) est contre-indiqué chez les patients ayant une allergie connue à l'aztréonam, à tout autre ingrédient dans la formulation ou à tout autre composant du récipient. Pour obtenir la liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) doit seulement être utilisé avec le système de nébulisation Altera[MD] fabriqué par PARI Respiratory Equipment, Inc. CAYSTON n'est pas conçu pour l'administration orale, intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire ou intrathécale.

CAYSTON a été spécialement formulé avec de l'acide aminé lysine. Ne pas utiliser d'autres formulations d'aztréonam (p. ex., l'aztréonam pour injection) dans le système de nébulisation Altera. L'aztréonam pour injection n'a pas été formulé pour l'inhalation et contient de l'arginine, une substance reconnue pour causer de l'inflammation pulmonaire.

Certains antibiotiques (p. ex., céfoxitine, imipenem) peuvent induire une production élevée de bêta-lactamase *in vitro* dans certains aérobies à gram négatif tels que *Enterobacter* et *Pseudomonas* sp., provoquant un antagonisme à de nombreux antibiotiques bêta-lactamines dont l'aztréonam. Ces résultats *in vitro* indiquent que ces antibiotiques induisant la bêta-lactamase ne doivent pas être utilisés simultanément avec l'aztréonam lysine.

Le fait de prescrire CAYSTON en l’absence d’infection à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients souffrant de fibrose kystique n’apporterait pas de bénéfices et augmente le risque de développement de bactéries résistantes.

Système immunitaire

Réactions allergiques :
Des réactions allergiques graves ont été signalées à la suite de l'administration d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) à des patients n'ayant pas d'antécédents connus d'exposition à l'aztréonam. CAYSTON est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents connus d'allergie à l'aztréonam. Si une réaction allergique à CAYSTON se produit, cesser l'administration du médicament et entreprendre un traitement s'il y a lieu. L'apparition d'une éruption cutanée peut être un signe d'une réaction allergique au CAYSTON.

Cependant, des antécédents d'allergie aux antibiotiques bêta-lactamines, tels que les pénicillines, les céphalosporines ou les carbapenems, peuvent être un facteur de risque d'allergie à CAYSTON puisqu'une réaction croisée peut se produire. La prudence est de mise lors de l'administration de CAYSTON aux patients qui ont des antécédents d'allergie aux bêta-lactamines.

Respiratoire

Bronchospasme :
Le bronchospasme est une complication possible associée aux traitements nébulisés. Dans des essais comparatifs avec placebo, une réduction égale ou supérieure à 15 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) suivant immédiatement l'administration du

médicament étudié après un prétraitement avec un bronchodilatateur a été observée chez 3 % des patients traités avec CAYSTON et 4 % des patients ayant reçu un placebo.

Diminution du VEMS après un cycle de traitement de 28 jours :

Dans le cadre d'essais cliniques, les patients présentant une augmentation du VEMS au cours d’un cycle de 28 jours sous CAYSTON ont parfois été traités pour une exacerbation pulmonaire après diminution du VEMS à l’issue de la période de traitement. Les fournisseurs de soins de santé doivent prendre en compte le VEMS de base du patient avant traitement par CAYSTON et la présence d’autres symptômes, avant de déterminer si les variations de VEMS sont causées par une exacerbation pulmonaire ou non.

Populations particulières

Femmes enceintes :
Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) ou CAYSTON n'a été réalisée chez des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réaction humaine, CAYSTON ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages possibles l'emportent sur le risque.

Des études ont montré que l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) traverse le placenta et pénètre dans la circulation foetale. Aucun signe d'embryotoxicité, de foetotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé dans les études chez des rates et des lapines gestantes ayant respectivement reçu des doses quotidiennes jusqu'à 15 et 5 fois la dose humaine d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine). La concentration systémique d'aztréonam suivant l'administration par inhalation de 75 mg de CAYSTON (3 fois par jour) est environ 1 % de la concentration consécutive à une dose de 500 mg d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine).

Femmes qui allaitent :
À la suite de l'administration d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine), l'aztréonam est excrété dans le lait maternel à une concentration inférieure à 1 % de celle déterminée dans le sérum maternel obtenu au même moment. La concentration systémique d'aztréonam suivant l'administration par inhalation de CAYSTON est environ 1 % de la concentration consécutive à la dose normale d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine). Par conséquent, l'utilisation de CAYSTON pendant la période d’allaitement ne poserait pas de risque pour les nourrisons.

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) :
L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 6 ans. Quatre-vingt-trois patients, âgés entre 6 et 18 ans, ont reçu du CAYSTON dans le cadre d’essais comparatifs. Aucun ajustement de la dose n’a été effectué pour tenir compte de l’âge des patients. La pyrexie a été plus souvent rapportée chez les patients pédiatriques que chez les patients adultes.

Gériatrie (patients âgés de 65 ans et plus) :
Les études cliniques sur CAYSTON ne comptaient pas un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse au traitement était différente de celle de patients plus jeunes.

Insuffisance rénale :
Il est connu que l'aztréonam est excrété par les reins. Lors des essais comparatifs portant sur CAYSTON, les patients présentant une fonction rénale de base anormale (définie comme un taux de créatinine sérique supérieure à 2 fois la limite supérieure de la fourchette normale) étaient exclus. Étant donné la faible distribution systémique de l'aztréonam à la suite de l'administration du CAYSTON, une accumulation cliniquement significative d'aztréonam est peu probable chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Par conséquent, CAYSTON peut être administré chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave sans ajustement de dose.

Insuffisance hépatique :
Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation de CAYSTON chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale). Aucune détérioration de la fonction hépatique liée au médicament n'a été observée lors d'essais cliniques chez des patients présentant un taux d'ALAT ou d'ASAT de départ inférieur à 5 fois la limite supérieure de la normale. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique étant donné que la concentration systémique de l'aztréonam, à la suite de l'administration de CAYSTON par inhalation, est très faible (environ 1 % de la concentration que procurerait une dose de 500 mg d'aztréonam par injection).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans les études contrôlées par placebo, l'effet indésirable du médicament le plus fréquent (selon les événements indésirables considérés par le chercheur comme étant potentiellement ou probablement liés au médicament étudié) était la toux, qui s'est produite chez 15 % des patients traités avec CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) contre 10 % des patients traités avec le placebo (Tableau 1). La majorité des effets indésirables chez les patients traités avec CAYSTON dans les études de phase 3 contrôlées par placebo étaient de gravité légère (21 %) ou modérée (8 %), selon le jugement du chercheur. L'incidence d'effets indésirables de grave intensité signalés dans le groupe traité au placebo était la même que celle du groupe traité avec CAYSTON, soit 2 %. Les interruptions de traitement par le patient en raison d'événements indésirables se sont produites à un taux plus élevé chez les patients traités au placebo (16 %) que chez les patients traités avec CAYSTON (7 %). La plupart des interruptions d'étude étaient associées aux signes et symptômes d'exacerbations pulmonaires. L'événement indésirable le plus fréquent ayant causé l'interruption du médicament étudié dans les deux groupes de traitement était la toux.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Comme les études cliniques sont menées dans des conditions très précises, le taux d'effets indésirables observé durant ces études peut ne pas correspondre à celui observé en pratique et ne devrait pas être comparé au taux observé dans le cadre d'études cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables du médicament tirés des études cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés au médicament et pour en estimer le taux.

L'innocuité de CAYSTON a été évaluée chez 344 patients souffrant de fibrose kystique et d'infection chronique à *P. aeruginosa*, dans le cadre de deux études de phase 3 contrôlées par placebo et d'une étude de suivi de phase 3 ouverte, non contrôlée. Parmi les patients, 76 étaient âgés de 6 à 17 ans et 268 patients avaient 18 ans et plus.

Dans les études comparatives avec placebo, 215 patients atteints de fibrose kystique ont reçu 75 mg de CAYSTON 2 ou 3 fois par jour pendant 28 jours. Lors de l'étude de suivi ouverte, non comparative, 274 patients ont reçu 75 mg de CAYSTON, 2 ou 3 fois par jour; 166 patients ont complété 9 cycles de 28 jours sous CAYSTON.

Le tableau 1 présente les effets indésirables, évalués par le chercheur comme ayant au moins un lien possible avec le traitement, signalés chez au moins 1 % des patients traités au CAYSTON dans les études de phase 3 contrôlées par placebo, comparativement à l'incidence observée suivant des cycles multiples de traitement dans l'étude ouverte non contrôlée de suivi.

Tableau 1 Effets indésirables[a] survenus chez au moins 1 % des patients traités au CAYSTON pendant des cycles multiples de traitement dans le cadre des études de phase 3 contrôlées par placebo (CP-AI-007, CP-AI-005) et de l'étude ouverte non contrôlée de suivi (CP-AI-006)[b]

Classe de système d'organe Terme recommandé	CP-AI-007 et CP-AI-005 intégrées		CP-AI-006[c]			
	Placebo, combinés (N = 160) n (%)	CAYSTON, combinés (N = 215) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 1 (N = 274) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 3 (N = 246) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 6 (N = 188) n (%)	CAYSTON, combinés Cycle 9 (N = 171) n (%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Toux	16 (10,0)	33 (15,3)	31 (11,3)	10 (4,1)	7 (3,7)	2 (1,2)
Sifflement	5 (3,1)	6 (2,8)	2 (0,7)	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0,0)
Malaise pulmonaire	2 (1,3)	5 (2,3)	7 (2,6)	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0,0)
Douleur pharyngolaryngée	4 (2,5)	4 (1,9)	6 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Crépitation pulmonaire	2 (1,3)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphonie	3 (1,9)	3 (1,4)	1 (0,4)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnée	3 (1,9)	3 (1,4)	6 (2,2)	2 (0,8)	1 (0,5)	1 (0,6)
Toux productive	11 (6,9)	3 (1,4)	7 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Irritation de la gorge	2 (1,3)	3 (1,4)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hémoptysie	4 (2,5)	2 (0,9)	7 (2,6)	3 (1,2)	1 (0,5)	0 (0,0)
Congestion nasale	1 (0,6)	2 (0,9)	3 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Congestion des voies respiratoires	5 (3,1)	1 (0,5)	1 (0,4)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Maladies musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Arthralgie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,7)	4 (1,6)	1 (0,5)	1 (0,6)
Troubles du système nerveux						
Céphalées	1 (0,6)	3 (1,4)	4 (1,5)	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0,0)

[a]Les effets indésirables sont les événements indésirables considérés par le chercheur comme ayant un lien possible ou probable. Cela n'inclut pas tous les événements indésirables signalés.
[b]Durée prévue des études en jours (traitement + suivi) : CP-AI-005 (28 + 56), CP-AI-007 (28 + 14).
Durée prévue de l'étude CP-AI-006 : jusqu'à neuf cycles de 28 jours, chacun suivi de 28 jours sans traitement.
[c]En plus des événements énumérés pour les cycles 1, 3, 6, 9 pour l'étude CP-AI-006, de la dyspnée d'effort (1,0 %) et de la douleur pleurétique (1,0 %) ont été observées durant le cycle 4.

Dans le cadre d’une étude ouverte et comparative de phase 3, 136 patients ont reçu 75 mg de CAYSTON, trois fois par jour pendant trois cycles de 28 jours. Au cours de la phase de prolongation de cette étude, 65 autres patients qui avaient initialement reçu le témoin actif (solution de tobramycine pour inhalation [STI]) ont été transférés pour recevoir Cayston pendant au maximum trois cycles de 28 jours.

Effets indésirables peu courants du médicament déterminés au cours des essais cliniques (entre 0,5 % et 1 %)

En plus des événements énumérés dans le tableau 1, les effets indésirables peu fréquents suivants, évalués par le chercheur comme ayant au moins un lien possible avec le traitement, ont été signalés chez entre 0,5 % et 1 % des patients traités au CAYSTON dans les études de phase 3 contrôlées par placebo :

Respiratoires, thoraciques et médiastinaux : douleur thoracique non cardiaque, éternuement, expectoration décolorée, dyspnée exacerbée, dyspnée d'effort

Gastrointestinaux : diarrhée, vomissements

Analyses : Diminution de la fonction pulmonaire

En plus des événements énumérés ci-dessus, les autres événements indésirables ayant un lien raisonnable avec le traitement dans les études contrôlées par placebo comprennent : la pyrexie (12 %), la rhinorrhée (8 %), le bronchospasme (3 %) (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et les éruptions cutanées (2 %).

Les effets indésirables étaient de nature semblable chez les patients recevant du CAYSTON lors de l'étude avec comparateur actif GS-US-205-0110 (Étude 110).

Résultats anormaux d'hématologie et de chimie clinique

Aucun résultat anormal d'hématologie ou de chimie n'a été observé. Toutefois, une réduction du nombre élevé de globules blancs et de neutrophiles a été observée chez le groupe traité au CAYSTON par rapport au groupe ayant reçu le placebo, en raison de l'antibiothérapie.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

En plus des réactions indésirables signalées lors des études cliniques, les réactions indésirables possibles décrites ci-dessous ont été signalées au cours de l'utilisation de CAYSTON à la suite de sa mise en marché. Étant donné que ces événements ont été signalés volontairement et se sont produits dans une population de taille inconnue, leur fréquence ne peut pas être estimée.

MALADIES MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DU TISSU CONJONCTIF

Œdème articulaire

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique officielle sur les interactions de CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) avec d'autres médicaments n'a été menée. Dans les études cliniques sur CAYSTON, de nombreux patients ont utilisé des traitements contre la fibrose kystique habituellement prescrits, tels que TOBI[MD] (solution de tobramycine en inhalation), Pulmozyme[MD] (dornase alfa), des enzymes pancréatiques, des stéroïdes oraux ou inhalés ou l'azithromycine, en même temps que CAYSTON.

Interactions médicament-aliment

Les interactions de CAYSTON avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions de CAYSTON avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions de CAYSTON avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Généralités

CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) est administré par inhalation durant une période de 2 à 3 minutes, au moyen du système de nébulisation Altera. CAYSTON ne doit être utilisé qu'avec un système de nébulisation Altera. CAYSTON ne doit être mélangé à aucun autre médicament dans le combiné du nébuliseur Altera. Ne pas mettre d'autres médicaments que Cayston dans le combiné du nébuliseur Altera. Les patients doivent utiliser un bronchodilatateur avant chaque dose de CAYSTON. Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant chaque dose de CAYSTON, tandis que les bronchodilatateurs à action prolongée peuvent être pris entre 30 minutes et 12 heures avant chaque dose. Pour les patients recevant des traitements par inhalation multiples, l'ordre recommandé d'administration est comme suit : bronchodilatateur, mucolytiques et finalement CAYSTON.

CAYSTON est conçu pour administration par inhalation seulement.

Dose recommandée

La dose recommandée pour les patients adultes et pédiatriques de 6 ans et plus est 1 flacon à dose unique (75 mg) de CAYSTON reconstitué avec une ampoule de 1 ml de diluant stérile administré 3 fois par jour pendant un cycle de 28 jours. La posologie n'est pas fondée sur le poids ni ajustée selon l'âge. Tous les patients doivent recevoir une dose de 75 mg 3 fois par jour. Chaque dose doit être prise à intervalles d'au moins 4 heures. Prendre CAYSTON en cycles répétés de 28 jours sous CAYSTON suivi de 28 jours sans CAYSTON.

Dose omise

En cas de dose omise, la dose peut encore être prise à condition qu'elle le soit à intervalles d'au moins 4 heures.

Reconstitution de CAYSTON

CAYSTON doit être administré immédiatement après la reconstitution. Ne pas reconstituer CAYSTON avant d'être prêt à administrer une dose.

Prendre 1 flacon de verre ambré contenant CAYSTON et 1 ampoule de diluant de la boîte. Pour ouvrir le flacon en verre, retirer soigneusement l'anneau métallique en soulevant ou en tirant la languette et retirer le bouchon de caoutchouc gris. Dévisser le bout de l'ampoule de diluant et presser le liquide dans le flacon en verre. Replacer le bouchon de caoutchouc, puis agiter doucement le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous.

Administration de CAYSTON

Retirer le bouchon de caoutchouc, puis verser la solution reconstituée de CAYSTON dans le combiné du nébuliseur Altera. Mettre l'appareil en marche. Mettre l'embouchure du combiné dans la bouche et respirer normalement par la bouche seulement. L'administration

prend de 2 à 3 minutes. Des instructions supplémentaires pour les patients expliquant comment administrer le médicament sont données dans la **Partie III, RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR**. Des instructions pour tester le fonctionnement du nébuliseur et pour nettoyer et désinfecter le combiné sont données dans le mode d'emploi inclus dans le système de nébulisation Altera.

SURDOSAGE

Communiquer avec le centre antipoison régional pour toute question concernant la prise en charge d'une surdose soupçonnée de CAYSTON.

Aucune surdose n'a été rapportée avec le CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) dans les études cliniques menées jusqu'à aujourd'hui. Lors des essais cliniques, une dose de 225 mg de CAYSTON par inhalation était associée à un taux plus élevé d'effets indésirables respiratoires liés au médicament, principalement la toux. Étant donné que la concentration la plus élevée d'aztréonam dans le plasma, à la suite de l'administration de CAYSTON (75 mg), est d'environ 0,6 mcg/ml, comparativement à une concentration sérique de 54 mcg/ml à la suite de l'administration d'aztréonam par injection (500 mg), aucun problème d'innocuité systémique associé à une surdose de CAYSTON n'est attendu.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'aztréonam présente une activité *in vitro* contre une large gamme d'agents pathogènes aérobies à gram négatif dont *P. aeruginosa*. L'aztréonam se lie aux protéines fixatrices de pénicilline des bactéries sensibles, ce qui entraîne l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, puis la filamentation et la lyse cellulaire.

L'activité d'aztréonam n'est pas inhibée de manière significative par l'expectoration dans un poumon atteint de fibrose kystique.

Pharmacocinétique

Absorption :

Concentration dans l'expectoration

La concentration d'aztréonam dans l'expectoration des patients varie considérablement. Dix minutes après une dose unique de 75 mg de CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation), le taux moyen (plage) dans l'expectoration chez 195 patients atteints de fibrose kystique était de 726 (0 – 6010) µg/g, ce qui est environ 10 fois la CMI_{90} de l'aztréonam pour tous les isolats de *P. aeruginosa* observée au départ chez les patients traités avec CAYSTON dans les études de phase 3 contrôlées par placebo (64 µg/mL). Le taux moyen (plage) d'aztréonam dans l'expectoration aux jours 0, 14 et 28 d'un cycle de traitement de 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour était respectivement de 984 (8 – 6010) µg/g, 793 (2 – 2780) µg/g et 715 (1 – 2800) µg/g, n'indiquant aucune accumulation d'aztréonam dans l'expectoration.

Concentration plasmatique

La concentration d'aztréonam dans le plasma des patients varie considérablement. Une heure après une dose unique de 75 mg de CAYSTON (environ à la concentration plasmatique maximale), le taux plasmatique moyen (plage) chez les patients atteints de fibrose kystique était de 0,59 (0 – 2,92) µg/mL. La concentration plasmatique maximale moyenne (plage) aux jours 0, 14 et 28 d'un cycle de traitement de 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour était respectivement de 0,55 (0 – 1,62) µg/mL, 0,67 (0,01 – 1,66) µg/mL et 0,65 (0 – 1,74) µg/mL, n'indiquant aucune accumulation systémique d'aztréonam consécutive à l'administration 3 fois par jour. En revanche, la concentration sérique d'aztréonam après l'administration d'une dose de 500 mg d'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) est d'environ 54 µg/mL.

Distribution :

La distribution tissulaire locale et systémique à la suite de l'exposition par inhalation n'a pas été caractérisée sur le plan clinique.

Métabolisme :

La stabilité métabolique et le métabolisme *in vitro* de l'aztréonam ont été démontrés dans les fractions pulmonaires S9 de donneurs humains en santé ainsi que de rats, de chiens et de singes cynomolgus et les microsomes pulmonaires de donneurs humains. L'aztréonam est stable dans les fractions cellulaires pulmonaires chez toutes les espèces examinées, le composé d'origine étant peu métabolisé. Aucun métabolite oxydant n'a été observé dans les incubations d'hépatocytes ou pulmonaires et aucun conjugué de glucuronide ou de sulfate ni d'hydrolyse par l'estérase n'a été détecté.

Élimination :

La demi-vie d'élimination de l'aztréonam à partir du sérum est d'environ 2,1 heures pour l'administration par inhalation, comparable à ce qui a été signalé pour l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine). Environ 10 % de la dose de CAYSTON totale est éliminé dans l'urine sous forme de médicament non modifié, comparativement à 60–65 % à la suite de l'administration intraveineuse de l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine). L'aztréonam absorbé au niveau systémique est éliminé de manière à peu près équivalente par la sécrétion tubulaire active et la filtration glomérulaire.

Populations particulières et états pathologiques

Âge : L'âge n'a pas d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de CAYSTON.

Sexe : Le sexe n'a pas d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de CAYSTON.

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée sur CAYSTON chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée sur CAYSTON chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Avant la reconstitution :

Les flacons de CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) doivent être entreposés au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F), et peuvent être conservés par les patients à température ambiante (jusqu'à 25 °C/77 °F) jusqu'à 28 jours. Les ampoules de diluant peuvent être réfrigérées ou conservées à température ambiante (de 15 à 30 °C/59 à 86 °F).

Ne pas utiliser CAYSTON s'il a été conservé à température ambiante pendant plus de 28 jours. Les flacons inutilisés de CAYSTON conservés à température ambiante pendant plus de 28 jours doivent être jetés. Ne pas les remettre au réfrigérateur. Ne pas utiliser CAYSTON au-delà de la date de péremption inscrite sur le flacon. Ne pas utiliser le diluant au-delà de la date de péremption estampée sur l'ampoule.

Après la reconstitution :

CAYSTON doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Ne pas reconstituer plus de 1 dose de CAYSTON à la fois.

Ne pas utiliser le diluant ou la solution reconstituée de CAYSTON s'il est trouble ou s'il y a des particules dans la solution.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement et ne doit pas être entreposée. Ne pas reconstituer CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) avant d'être prêt à administrer une dose (voir Partie III, RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR, pour des instructions détaillées sur l'administration.)

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Une dose de CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) est constituée d'un flacon à usage unique de 2 mL de poudre lyophilisée stérile (75 mg d'aztréonam et un ingrédient non médicamenteux, la lysine) et d'une ampoule de polyéthylène de basse densité contenant 1 mL de diluant stérile (0,17 % de chlorure de sodium). Les formulations ne contiennent aucun agent de conservation. CAYSTON est reconstitué et administré par inhalation au moyen du système de nébulisation Altera. Chaque trousse de CAYSTON contient 84 flacons stériles de CAYSTON et 88 ampoules stériles de diluant emballés dans deux boîtes, chaque boîte contenant un approvisionnement pour 14 jours (42 flacons de CAYSTON emballés dans deux plateaux et 1 plateau de 44 ampoules de diluant). Les 4 ampoules de diluant supplémentaires sont fournies en cas de renversement accidentel.

PART II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : aztréonam (DCI)

Nom chimique : acide (*Z*)-2-[[[(2-amino-4-thiazolyl)[[(2*S*,-3*S*)-2-méthyl-4-oxo-1-sulfo-3-azétidinyl]caramoyl]méthylène]amino]oxy]-2-méthylpropionique

Formule moléculaire : $C_{13}H_{17}N_5O_8S_2$

Masse moléculaire : 435.43

Formule développée :

Propriétés physicochimiques : L'aztréonam est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Son coefficient de partage (log P) est de –0,66 et l'aztréonam est soluble dans des solutions tamponnées aqueuses à un pH supérieur à 4. L'aztréonam est produit sous forme α polymorphe et est hygroscopique.

Médicament

CAYSTON (poudre lyophilisée d'aztréonam) est une poudre stérile de couleur blanche à blanc cassé composée de 75 mg d'aztréonam et d'un ingrédient non médicamenteux, la lysine. Il est soluble dans l'eau et dans les solutions aqueuses. CAYSTON est stérile, hygroscopique et sensible à la lumière. Une fois reconstitué dans le diluant fourni, la plage de pH est de 4,5 à 6,0.

ÉTUDES CLINIQUES

Aspect démographique de l'étude et méthodologie

CAYSTON (solution d'aztréonam pour inhalation) a été évalué sur une période de 28 jours de traitement (1 cycle) dans le cadre de 2 études multicentriques à répartition aléatoire, en double insu et contrôlées par placebo (CP-AI-007 et CP-AI-005), qui portaient sur des patients atteints de fibrose kystique et infectés par *P. aeruginosa*. Pour évaluer l'innocuité et les effets à long terme sur les critères d'évaluation liés à la maladie, une étude ouverte non contrôlée de suivi (CP-AI-006) a été réalisée. CP-AI-007 a été conçue pour évaluer l'amélioration des symptômes respiratoires mesurée par le questionnaire révisé de la fibrose kystique (CFQ-R), alors que CP-AI-005 a été conçue pour évaluer le délai avant le recours à l'antibiothérapie antipseudomonale par IV ou par inhalation. Les patients participant à ces études pouvaient par la suite recevoir des traitements multiples de CAYSTON dans le cadre de CP-AI-006. Tous les patients ont reçu, en consultation externe, du CAYSTON administré au moyen du système de nébulisation Altera. Tous les patients devaient prendre une dose d'un bronchodilatateur inhalé (bêta-agoniste) avant de prendre une dose de CAYSTON. La population testée recevait des soins normaux pour la fibrose kystique.

En outre, CAYSTON a été comparé à une STI lors d'un traitement sur 3 cycles de 28 jours (Étude 110). Cette étude a été conçue pour évaluer l'amélioration de la fonction pulmonaire après plusieurs cycles de CAYSTON. La majorité des patients avait déjà utilisé, sur une période prolongée, des antibiotiques par inhalation, 85 % des patients ayant utilisé de la tobramycine pendant ≥ 84 jours (c'est à dire 3 cycles de 28 jours) au cours des 12 derniers mois. Tous les patients devaient prendre une dose de bronchodilatateur (bêta-agoniste) avant la dose de CAYSTON. Les patients recevaient les soins normaux pour la fibrose kystique.

Les résultats rapportés par les patients ont été évalués à l'aide du CFQ-R, un questionnaire validé spécifique à la fibrose kystique qui mesure la qualité de vie liée à la santé des enfants, des adolescents et des adultes atteints de fibrose kystique.

La méthodologie et l'aspect démographique des patients pour les études à double insu (CP-AI-007 et CP-AI-005), l'étude ouverte (CP-AI-006) et l'étude ouverte à comparateur actif (Étude 110) sont résumés dans le tableau 2 ci-après.

Tableau 2 CP-AI-007, CP-AI-005 (CAYSTON comparé au placebo) et CP-AI-006 (ouverte non contrôlée de suivi) et étude 110 (ouverte, à comparateur actif)

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe
CP-AI-007[4]	À répartition aléatoire, en double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	**Groupe 1 :** 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour **Groupe 2 :** Volume correspondant de placebo 3 fois par jour Inhalation 28 jours de traitement par CAYSTON	N=80 N=84 Patients atteints de fibrose kystique; 6 ans et plus; VEMS entre 25 % et 75 % de la valeur prévue; VEMS moyen = 55 % de la valeur prévue	30 ans (7–74)	Hommes : 57% Femmes : 43%
CP-AI-005[5]	À répartition aléatoire, en double insu, contrôlée par placebo, multicentrique	**Groupe 1 :** 75 mg de CAYSTON 2 fois par jour **Groupe 2 :** 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour **Groupe 3 :** Volume correspondant de placebo 2 fois par jour **Groupe 4 :** Volume correspondant de placebo 3 fois par jour Inhalation 28 jours de traitement par CAYSTON	N=69 N=66 N=38 N=38 Patients atteints de fibrose kystique; 6 ans et plus; VEMS entre 25% et 75% de la valeur prévue; VEMS moyen = 55 % de la valeur prévue	26 ans (7-65)	Hommes : 57% Femmes : 43%

Tableau 2 (suite) CP-AI-007, CP-AI-005 (CAYSTON comparé au placebo) et CP-AI-006 (ouverte non contrôlée de suivi) et étude 110 (ouverte, à comparateur actif)

Numéro de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude	Âge moyen (plage)	Sexe
CP-AI-006[6]	Ouverte, non contrôlée, multicentrique, suivi des études CP-AI-007 et CP-AI-005	**Groupe 1 :** 75 mg de CAYSTON 2 fois par jour **Groupe 2 :** 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour Inhalation Les patients recevaient du CAYSTON à la même fréquence (2 ou 3 fois par jour) qu'ils recevaient du CAYSTON ou le placebo dans les études CP-AI-007 ou CP-AI-005. Cycles répétés de 28 jours sous traitement et de 28 jours sans traitement pendant 9 cycles de thérapie.	N=85 N=189 Patients atteints de fibrose kystique; 6 ans et plus; ayant précédemment participé à l'étude CP-AI-007 ou à l'étude CP-AI-005 ; VEMS moyen = 56 % de la valeur prévue	29 ans (8-74)	Hommes : 55% Femmes : 45%
Étude 110	Ouverte, multicentrique, à comparateur actif et à répartition aléatoire	**Groupe 1 :** 75 mg de CAYSTON 3 fois par jour **Groupe 2 :** 300 mg de STI 2 fois par jour Inhalation Cycles répétés de 28 jours sous traitement et de 28 jours sans traitement pendant 3 cycles de thérapie. La période totale d'étude était de 26 semaines.	N=136 N=132 Patients atteints de fibrose kystique; 6 ans et plus; VEMS ≤ 75 % de la valeur prévue; VEMS moyen = 52% de la valeur prévue	26 ans (6-69)	Hommes : 50 % Femmes : 50 %

Résultats des études

CP-AI-007 :

Les résultats pour le paramètre principal et les paramètres secondaires clés de l'étude CP-AI-007 sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 Paramètre principal et paramètres secondaires clés de l'étude CP-AI-007

	Traitement		
Paramètre	**Placebo (N = 84)**	**75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (N = 80)**	**Différence entre les traitements (valeur prédictive; IC à 95 %)**
Variation du résultat des symptômes respiratoires du CFQ-R[a] par rapport au jour 0			
Jour 28	-2,6	7,1	9,7 (p = 0,0005; 4,3, 15,1)
Jour 42	-5,7	0,6	6,3 (p=0,0154; 1,2, 11,4)
Pourcentage de variation du VEMS [L] par rapport au jour 0			
Jour 28	-2,4	7,9	10,3 (p<0,0001; 6,3, 14,3)
Jour 42	-2,6	3,1	5,7 (p=0,0024; 2,1, 9,4)
Variation relative moyenne du VEMS prévu par rapport au jour 0			
Jour 28	-1,8	8,3	10,2 (p<0,0001; 6,2, 14,2)
Jour 42	-2,2	3,5	5,7 (p=0,0026; 2,0, 9,4)
Variation de la valeur en $\log_{10}$ du nombre de CFU de *PA* par gramme d'expectoration par rapport au jour 0			
Jour 28	0,1	-1,4	-1,5 (p<0,0001; -2,1, -0,8)
Jour 42	0	-0,1	-0,1 (p=0,8218; -0,7, 0,5)
Variation moyenne de l'indice de masse corporelle du Jour 0 au Jour 28 (kg/m^2)	0,01	0,21	0,20 (p=0,0054; 0,06, 0,34)

PA = P. aeruginosa; CFU=unités formatrices de colonies

a Le CFQ-R permet de mesurer l'effet d'une intervention sur plusieurs aspects de la vie des personnes atteintes de fibrose kystique, notamment les symptômes respiratoires. Le score varie de 0 à 100, un score plus élevé indiquant un moins grand nombre de symptômes. L'échelle des symptômes respiratoires du CFQ-R demande aux patients de signaler les symptômes tels que la difficulté à respirer, la toux, le sifflement, la couleur de l'expectoration et la nature de la production de l'expectoration.

Moyennes ajustées, valeurs prédictives, estimations des différences entre les traitements et intervalles de confiance obtenus par un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA) utilisant le traitement, la gravité de la maladie et la valeur de départ du paramètre comme covariables

CP-AI-005 :

Les résultats pour le paramètre principal et les paramètres secondaires clés de l'étude CP-AI-005 sont présentés dans le Tableau 4 et le Tableau 5. Tous les patients ont reçu 300 mg de TOBI[MD], 2 fois par jour dans les 4 semaines précédant immédiatement le cycle de 28 jours de CAYSTON ou de placebo.

Tableau 4 Utilisation d'antibiotiques antipseudomonaux IV ou inhalés en raison de symptômes prédéfinis (CP-AI-005)

	Traitement			
Paramètre	**Placebo, combinés (N=76)**	**75 mg de CAYSTON, 2 fois par jour (N=69)**	**75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (N=66)**	**75 mg de CAYSTON, combinés (N=135)**
Délai médian (jours) avant le recours aux antibiotiques IV ou inhalés	71	NE[a]	87	92
Pourcentage estimé[b] de patients nécessitant des antibiotiques IV ou inhalés jusqu'au jour 84 (%)	56	27	40	33
valeur prédictive pour le traitement vs placebo, combinés	--	(p=0,0019)	(p=0,1816)	(p=0,0070)

[a]Non estimable
[b]Estimation de Kaplan-Meier

Tableau 5 Variation au jour 28 par rapport à la valeur de départ (à la suite du traitement de pré-inclusion par TOBI[MD]) pour les paramètres secondaires clés : résultat des symptômes respiratoires du CFQ-R, VEMS [L] (pourcentage de variation), valeur en $\log_{10}$ du nombre de CFU de *PA* (CP-AI-005)

	Traitement			
Paramètre	**Placebo, combinés (N=76)**	**75 mg de CAYSTON 2 fois par jour (N=69)**	**75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (N=66)**	**75 mg de CAYSTON, Combinés (N=135)**
Variation du résultat des symptômes respiratoires du CFQ-R par rapport au jour 0	-0,7	5,1	3,6	4,3
Différence entre les traitements par rapport au placebo combiné (valeur prédictive)		5,8 (0,0207)	4,2 (0,0920)	5,0 (0,0196)
Pourcentage de variation du VEMS [L] par rapport au jour 0	-2,4	3,8	4,0	3,9
Différence entre les traitements par rapport au placebo combiné (valeur prédictive)		6,2 (0,0060)	6,4 (0,0052)	6,3 (0,0012)
Variation de la valeur en $\log_{10}$ du nombre de CFU de *PA/g* d'expectoration par rapport au jour 0	0,2	-0,5	-0,4	-0,4
Différence entre les traitements par rapport au placebo combiné (valeur prédictive)		-0,7 (0,0106)	-0,6 (0,0313)	-0,7 (0,0059)

PA = P. aeruginosa; CFU=unités formatrices de colonies
Moyennes ajustées, valeurs prédictives et estimations des différences entre les traitements obtenues par un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA)

CP-AI-006 :

Pendant neuf cycles de traitement de 28 jours, les mesures de la fonction pulmonaire (VEMS [L]), des résultats de l'échelle des symptômes respiratoires du CFQ-R et des valeurs en $\log_{10}$ du nombre de CFU de *P. aeruginosa* ont montré une tendance à l'amélioration pendant la période où les patients suivaient le traitement comparativement à la période sans traitement (voir le tableau 6).

Le VEMS [L], les résultats des symptômes respiratoires du CFQ-R et les valeurs en $\log_{10}$ du nombre de CFU de *P. aeruginosa* ont montré une relation dose-réponse durant les neuf cycles de traitement, les patients recevant 3 doses par jour présentant une plus grande amélioration que ceux recevant 2 doses par jour.

Tableau 6 **CP-AI-006 : Variation moyenne des paramètres liés à la maladie par rapport à la valeur de départ à la suite d'expositions répétées de 28 jours au CAYSTON (75 mg, 3 fois par jour)**

	Variation du résultat des symptômes respiratoires du CFQ-R Moyenne (ÉT)	Pourcentage de variation du VEMS [L] Moyenne (ÉT)	Variation de la valeur en log_{10} du nombre de CFU/g d'expectoration de *P. aeruginosa* Moyenne (ÉT)
Cycle 1 de CAYSTON (N=189)[a]	6,83 (17,38)	7,98 (16,51)	-0,81 (1,76)
Sans traitement	1,34 (15,95)	0,71 (14,51)	-0,28 (1,79)
Cycle 3 de CAYSTON (N=169)[a]	7,34 (18,52)	6,04 (16,49)	-0,53 (2,12)
Sans traitement	3,06 (19,29)	0,72 (15,20)	-0,07 (1,83)
Cycle 6 de CAYSTON (N=135)[a]	5,26 (18,62)	4,78 (17,85)	-0,55 (2,00)
Sans traitement	1,70 (18,61)	-1,43 (15,97)	-0,29 (1,99)
Cycle 9 de CAYSTON (N=124)[a]	6,01 (17,94)	3,98 (17,90)	-0,60 (2,07)
Sans traitement	3,80 (15,41)	-1,05 (17,68)	-0,48 (2,25)

ÉT = écart-type
[a]N indique le nombre de patients au début du cycle de traitement
Les moyennes observées et les écarts-types sont signalés, non ajustés pour le traitement, la gravité de la maladie ou les valeurs de départ.

Étude 110 :

Les résultats pour les paramètres co-primaires de l'étude 110 sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 **Variation par rapport à la valeur de départ du pourcentage de la valeur prévue du VEMS [L] pour le jour 28 et sur 3 cycles de traitement, paramètres co-primaires (Étude 110)**

Paramètre	75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (n=136)	300 mg STI 2 fois par jour (N=132)	Différence entre les traitements valeur p (IC à 95 %)
Variation relative moyenne du pourcentage de la valeur prévue du VEMS par rapport au jour 28 (moyenne ajustée)	8,35	0,55	7,80 p=0,0001 (3,86, 11,73)
Variation réelle par rapport au pourcentage de la valeur prévue du VEMS prévu sur 3 cycles de traitement (moyenne ajustée)	2,05	-0,66	2,70 p=0,0023 (0,98, 4,43)

Les différences entre les traitements, exprimées sous forme de variation par rapport au jour 0 du pourcentage de la valeur prévue du VEMS au jour 28 et la variation réelle par rapport au jour 0 du pourcentage de la valeur prévue du VEMS sur 3 cycles de traitement avec CAYSTON en comparaison avec le STI, étaient significativement supérieures dans le sous-groupe de patients qui ont reçu de la tobramycine par inhalation pendant ≥ 84 jours dans les 12 mois précédent la participation à l'étude.

Les résultats pour les autres résultats d'efficacité clés de l'étude 110 sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 Autres résultats d'efficacité clés (Étude 110)

Paramètre	**75 mg de CAYSTON 3 fois par jour (N=136)**	**300 mg STI 2 fois par jour (N=132)**	**Différence entre les traitements valeur p (IC à 95 %)**
Délai jusqu'au recours aux antibiotiques antipseudomonaux i.v. pour un événement respiratoire pour tous les sujets (taux d'événement Kaplan-Meier à la semaine 24)	36 %	54 %	18 % p=0,0025
Nombre total d'hospitalisations pour des problèmes respiratoires	40	58	p=0,044
Nombre total d'événements respiratoires nécessitant des antibiotiques antipseudomonaux par i.v. et/ou par inhalation (moyenne ajustée)	84	121	p=0,004
Variation réelle par rapport au jour 0 du score des symptômes respiratoires de l'échelle CFQ-R sur 3 cycles de traitement (moyenne ajustée)	6,30	2,17	4,13 p=0,0189 (0,69, 7,57)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique

Pharmacologie de l'innocuité

Des évaluations électrocardiographiques ont été effectuées dans le cadre d'études toxicologiques d'inhalation d'aztréonam lysine d'une durée de 28 et de 90 jours chez les chiens. Les analyses ont été effectuées lors du prétraitement, au jour 2 et au jour 28 pour l'étude de 28 jours et lors du prétraitement, au jour 2, à la semaine 7 et à la semaine 13 pour l'étude de 90 jours. La dose moyenne atteinte pour les études de 28 et de 90 jours a été respectivement de 53, 94 et 195 mg/kg/jour et de 34, 73 et 133 mg/kg/jour. Le traitement à l'aztreonam lysine n'a pas eu d'effet sur les données d'intervalles (P-R, QRS et Q-T) et la fréquence cardiaque lorsqu'elles ont été mesurées environ 15 minutes après la dose qui correspondait à la plage du T_{max}. La moyenne géométrique (% du CV) de la C_{max} plasmatique (µg/mL) d'aztréonam était de 1,55 (102,1), 2,94 (260,6) et 4,83 (39,4) pour l'étude de 28 jours et de 5,79 (98,0), 12,72 (35,7), et 6,34 (989,8) pour l'étude de 90 jours.

De plus, une étude de pharmacologie de l'innocuité cardiovasculaire ou respiratoire a été réalisée chez les chiens beagle pour évaluer les effets pharmacologiques possibles de l'aztréonam en aérosol sur la saturation en oxygène de l'hémoglobine, la pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'électrocardiogramme (ECG) en dérivation II, la température du corps et les paramètres de la fonction respiratoire (fréquence respiratoire, volume courant et ventilation-minute). L'excipient (30 mM NaCl) ou l'aztréonam lysine a été administré à 4 chiens beagle mâles par inhalation (durée de 60 min. à chaque occasion) dans un schéma expérimental en chassé-croisé. La dose moyenne d'aztréonam atteinte était de 0, 40, 102 et 163 mg/kg dans les groupes recevant respectivement l'excipient, la dose faible, la dose moyenne et la dose élevée. Il n'y a eu aucun effet lié au traitement sur les paramètres cardiovasculaires ou respiratoires mesurés à toutes les doses d'aztréonam lysine.

Pharmacocinétique

La distribution tissulaire de l'aztréonam lysine à la suite de l'inhalation n'a pas été étudiée. Les tableaux suivants résument la pharmacocinétique plasmatique à l'état stable de l'aztréonam lysine chez le rat et le chien à la suite de l'inhalation pendant 90 jours.

Tableau 9 **Paramètres pharmacocinétiques [a] à l'état stable (semaine 7) chez les rats à la suite de l'inhalation d'aztréonam lysine (étude de 90 jours)**

Paramètre (unités)	**Mâles**			**Femelles**		
			Semaine 7			
Dose (mg/kg)	30	60	120	30	60	120
Dose atteinte estimée (mg/kg)	32	62	121	32	62	121
C_{max} (µg/mL)	3,88	6,6	7,57	4,28	6,68	8,57
ASC_{0-t} (µg.h/mL)	6,57	15,56	26,26	7,35	14,89	32,55
T_{max}(obs) (h)[b]	0,98	1,92	3,92	0,87	1,65	3,73
$T_{1/2el}$ (h)	1,16	0,94	1,15	1,15	0,98	0,91
CL/F (mL/h/kg)	4482	3830	4532	4019	3976	3670
Vd/F (mL/kg)	7538	5180	7484	6684	5604	4826

[a] Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés à partir des données de la concentration plasmatique moyenne. À ce titre, aucune statistique ne pouvait être calculée.
[b] Le-T_{max} a été mesuré à partir du début de l'administration, la durée de l'administration de l'inhalation augmentant avec le niveau de dose.

Tableau 10 Paramètres pharmacocinétiques [a] à l'état stable (semaine 7) chez les chiens à la suite de l'inhalation d'aztréonam lysine (étude de 90 jours)

Paramètre (unités)	Mâles			Femelles		
Semaine 7						
Dose (mg/kg)	35	70	140	35	70	140
Dose atteinte estimée (mg/kg)	34	73	133	34	73	133
C_{max} (µg/mL)[b]	1,25 (0,69)	5,01 (1,85)	11,8 (2,85)	2,60 (0,99)	5,26 (2,09)	15,0 (5,43)
ASC_{0-t} (µg.h/mL)[c]	2,34 (137,6) [1,0–5,1]	11,9 (42,0) [6,8-18,4]	30,5 (26,4) [25,3-27,4]	6,62 (39,7) [3,98-10,0]	14,7 (29,4) [10,1-20,1]	37,4 (44,0) [27,8-52,4]
T_{max}(obs) (h)[b,d]	0,48 (0,02)	0,80 (0,10)	1,23 (0,12)	0,60 (0,17)	0,85 (0,13)	1,02 (0,08)
$T_{1/2el}$ (h)[b]	8,00 (8,9)	5,27 (1,3)	9,07 (4,9)	4,73 (0,78)	7,23 (1,6)	7,23 (4,6)
CL/F (mL/h/kg)[b]	8970 (1103)	6264 (2419)	4727 (1348)	5584 (2100)	4925 (1448)	4036 (1790)
Vd/F (mL/kg)[b]	102065 (115386)	31982 (9858)	62966 (38451)	38533 (17209)	52067 (22514)	50263 (54201)

[a] Selon les valeurs pour les animaux individuels par analyse WinNonlin non compartimentée.
[b] Moyenne (ÉT)
[c] Moyenne géométrique (% du CV) [plage]
[d] Le-T_{max} a été mesuré à partir du début de l'administration, la durée de l'administration de l'inhalation augmentant avec le niveau de dose.

La distribution totale de la radioactivité et de l'aztréonam inchangé dans les tissus de rats mâles et femelles a été évaluée après une seule injection intramusculaire de 50 mg/kg de [14C] aztréonam. La radioactivité était bien répartie à travers le corps (Tableau 11) sans différence majeure entre les sexes. En général, la concentration moyenne de la radioactivité totale était plus élevée que la concentration sérique dans les reins, le gros intestin et son contenu, le foie, les ganglions lymphatiques (femelles seulement), les méninges, le muscle (point d'injection), l'intestin grêle (femelles seulement) et son contenu, l'estomac et la vessie. L'autoradiographie du corps entier a confirmé dans l'ensemble les résultats de la distribution de [14C] aztréonam déterminée par le comptage par scintillation en milieu liquide. La radioactivité a été éliminée des tissus à un rythme plus lent que dans le sérum et, avec le temps, il semblait y avoir plus de radioactivité dans les organes excréteurs (rein, foie et tube digestif) que dans le sérum. D'après l'élimination plus lente de la radioactivité dans les tissus que dans le sérum, la durée de l'activité de l'aztréonam dans de nombreux tissus cibles pourrait être plus longue que celle prévue par le taux de déclin dans le sérum.

Tableau 11 Concentrations d'aztréonam inchangé à la suite de l'administration de 50 mg/kg d'aztréonam

	Concentration d'aztréonam (µg/g de tissu)[a]			
	0,25 h	**2 h**	**6 h**	**24 h**
Mâles				
Sérum	85 ± 13	8,7 ± 2,6	0,15 ± 0,04	0,01 ± 0,00
Rein	115 ± 20	10 ± 5,6	0,71 ± 0,04	0,42 ± 0,07
Foie	53 ± 1,5	13 ± 4,9	1,7 ± 0,3	0,18 ± 0,05
Poumon	24 ± 1,1	2,1 ± 0,5	0,07 ± 0,01	0,03 ± 0,01
Contenu de l'intestin grêle	5,0 ± 1,2	94 ± 2,6	47 ± 22	0,20 ± 0,06
Contenu du gros intestin	0,13 ± 0,09	0,07 ± 0,02	68 ± 19	8,3 ± 1,2
Femelles				
Sérum	77 ± 10	15 ± 4,5	0,09 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Rein	119 ± 39	8,8 ± 2,9	0,42 ± 0,05	0,27 ± 0,06
Foie	75 ± 16	12 ± 2,7	1,2 ± 0,31	0,10 ± 0,04
Poumon	24 ± 1,6	3,1 ± 1,2	0,17 ± 0,07	0,05 ± 0,02
Contenu de l'intestin grêle	5,2 ± 1,9	46 ± 16	0,53 ± 0,20	1,7 ± 1,1
Contenu du gros intestin	0,17 ± 0,06	0,06 ± 0,02	57 ± 4,1	11 ± 6,3

[a] Données brutes représentant les valeurs minimales, le seuil de détection étant de 0,01 µg/mL.

MICROBIOLOGIE

Mode d'action

L'ingrédient actif dans CAYSTON est l'aztréonam, un monobactam. Les monobactams ont une structure différente de celle des antibiotiques bêta-lactamines (p. ex., pénicillines, céphalosporines, carbapenems) en raison de leur noyau monocyclique unique (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES), mais ils ont un mode d'action similaire. L'aztréonam se lie aux protéines fixatrices de pénicilline des bactéries sensibles, ce qui entraîne l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, puis la filamentation et la lyse cellulaire.

Champ d'activité

L'aztréonam est actif *in vitro* contre une variété de bactéries aérobies à gram négatif, dont *P. aeruginosa*, mais il est plus ou moins inactif contre les bactéries aérobies à gram positif et les bactéries anaérobies.

Épreuve de sensibilité

Un seul échantillon d'expectoration provenant d'un patient souffrant de fibrose kystique peut contenir plusieurs isolats de *P. aeruginosa* et chaque isolat peut présenter un degré différent de sensibilité à l'aztréonam *in vitro*. Les méthodes d'analyse de la sensibilité antimicrobienne *in vitro* utilisées pour le traitement à l'aztréonam par voie parentérale peuvent être utilisées pour évaluer la sensibilité de *P. aeruginosa* isolé des patients souffrant de fibrose kystique.

Dans des études comparatives avec placebo de phase 3 portant sur CAYSTON, la concentration d'aztréonam dans l'expectoration était généralement supérieure à la CMI d'aztréonam pour *P. aeruginosa*, quel que soit le degré de sensibilité de *P. aeruginosa*.

Le traitement pendant un cycle de 28 jours avec 75 mg de CAYSTON, 3 fois par jour, a entraîné une amélioration d'importance clinique des symptômes respiratoires, de la fonction

pulmonaire et de la densité des CFU de *P. aeruginosa*, indépendamment du fait que la CMI d'aztréonam la plus élevée pour *P. aeruginosa* était supérieure ou inférieure au seuil de sensibilité pour l'administration d'aztréonam par voie i.v. (8 µg/ml). Selon les analyses catégoriques sur la relation entre la CMI et la réponse au traitement, un seuil de sensibilité pour le CAYSTON ne peut pas être établi. Sur 9 cycles de traitement avec CAYSTON, les CMI_{50} et CMI_{90} de *P. aeruginosa* n'ont pas varié (variation de ± 2 dilutions); cependant il existe un risque théorique que les patients traités avec CAYSTON développent des isolats de *P. aeruginosa* résistants à l'aztréonam ou à d'autres antibiotiques bêta-lactamines.

Apparition de résistance
La diminution de la sensibilité à l'aztréonam chez les patients atteints de fibrose kystique et infectés par *P. aeruginosa* se fait soit par la sélection de souches comportant des mutations sur le chromosome ou, en de rares occasions, par l'acquisition de gènes par le biais de plasmides ou d'intégrines.

Aucune variation de la sensibilité de *P. aeruginosa* à l'aztréonam ou de résistance croisée à d'autres classes d'antibiotiques, y compris les aminoglycosides, les quinolones et les bêta-lactamines, n'a été observée à la suite de 9 cycles de 28 jours de traitement avec 75 mg de CAYSTON, administré 3 fois par jour.

Effets sur la flore respiratoire
Aucune tendance préoccupante relative à l'isolation, en cours de traitement, d'autres agents pathogènes bactériens respiratoires (complexe *B. cepacia, S. maltophilia, A. xylosoxidans* et *S. aureus*) n'a été observée à la suite de jusqu'à neuf cycles de traitement de 28 jours avec CAYSTON.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité par inhalation

La tolérabilité systémique et localisée de l'aztréonam lysine inhalé a été évaluée dans des études de toxicité à dose unique et à doses répétées, chez les rats et les chiens jusqu'à 90 jours. Aucun effet indésirable local ou systémique lié au traitement n'a été observé chez les chiens qui ont reçu une dose unique pouvant aller jusqu'à 169 mg/kg (38 fois la dose maximale recommandée chez les humains [DMRH]) ou des doses répétées sur 90 jours pouvant aller jusqu'à 133 mg/kg/jour (30 fois la DMRH), soit la plus forte dose testée. Aucun effet indésirable systémique lié au traitement n'a été observé chez les rats qui ont reçu pendant un maximum de 90 jours des doses pouvant aller jusqu'à 129 mg/kg/jour (8 fois la DMRH). À une dose plus élevée à la suite d'une exposition au nez seulement, des effets histopathologiques locaux ont été notés chez le rat, notamment une métaplasie pavimenteuse du cartilage arythénoïde du larynx minime ou légère et une atrophie olfactive épithéliale minime ou légère. Étant donné que ces effets, observés à des doses multipliées (de 4 à 8 fois) de la dose clinique prévue, sont particuliers à l'espèce et provoqués par l'exposition à un irritant et l'administration par voie intranasale, leur importance clinique est inconnue. Lors de ces études toxicologiques, qui peuvent durer jusqu'à 90 jours par voie pulmonaire, aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé à des taux qui représentent de 2 à 43 fois la DMRH en mg/kg ou de 6,5 à 38,5 fois la Cmax clinique.

Carcinogenèse

Une étude toxicologique d'inhalation de 104 semaines sur des rats visant à évaluer le potentiel carcinogène de doses ascendantes (31, 56 et 120 mg/kg/jour) d'aztréonam lysine n'a montré aucune augmentation liée au médicament du nombre de tumeurs malignes. Ces doses représentent de 7 à 27 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) en mg/kg ou de 7 à 18 fois la DMRH selon la C_{max} plasmatique. Le seul signe de cancérogénicité liée à l'aztréonam lysine était une légère augmentation de l'incidence de tumeurs bénignes des cellules C de la thyroïde chez les femelles à 120 mg/kg/jour. Cet effet n'a pas été observé à 56 ni à 31 mg/kg/jour.

Mutagenèse

Les études de toxicologie génétique effectuées *in vitro* et *in vivo* sur l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) ainsi que l'aztréonam lysine dans de nombreux modèles de laboratoire classiques n'ont révélé aucun signe d'action mutagène sur les chromosomes ou les gènes.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude de reproduction ou de toxicité développementale n'a été effectuée sur CAYSTON (aztréonam lysine).

Des études de reproduction et de toxicité développementale ont été réalisées sur l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) chez les rats à des doses quotidiennes jusqu'à 20 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). L'utilisation de l'aztréonam pour injection (aztréonam arginine) avant et durant la gestation et la lactation n'a montré aucun signe de diminution de la fécondité. Le taux de survie durant la période de lactation était légèrement réduit chez la descendance des rats qui avaient reçu la dose la plus élevée.

Tolérance localisée

Les effets localisés de l'aztréonam lysine sur les yeux et la peau ont été évalués dans deux études sur les lapins (Tableau 12). L'aztréonam lysine n'a provoqué aucun effet indésirable dans ces études.

Tableau 12 Études de tolérance localisée sur l'aztréonam lysine

Espèce	Méthode d'administration	Dose (mg/mL)	Nombre et sexe par groupe	Résultats
Lapins NZW	Oeil	100	3F	Non irritant
Lapins NZW	Cutanée	100	3F	Non irritant

Études particulières

Le potentiel d'allergénicité de l'aztréonam lysine par l'induction possible de la bronchoconstriction ou de l'éosinophilie pulmonaire a été évalué à la suite de l'administration intra-trachéale d'aztréonam à des cobayes sensibilisés à l'aztréonam. Alors que le groupe témoin positif (ovalbumine) a présenté une augmentation marquée de la résistance pulmonaire et une augmentation importante des éosinophiles dans les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA), une telle réponse n'a pas été observée dans le groupe traité à l'aztréonam lysine. À une dose calculée d'environ cinq fois la dose clinique estimée, les cobayes sensibilisés et provoqués à l'aztréonam n'ont présenté aucun signe de production de réagines qui pourraient provoquer une réaction allergique.

Tableau 13 Études du potentiel allergène de l'aztréonam lysine

Espèce	Méthode d'administration	Durée de la posologie	Dose (mg)	Nombre et sexe par groupe	Résultats
Cobaye Dunkin-Hartley	IP pour sensibilisation; IT pour test de provocation	3 semaines	0, 25 pour sensibilisation; 0, 10 pour test de provocation	10M	Aucun effet indésirable sur la compliance pulmonaire et aucun effet sur les éosinophiles chez les cobayes sensibilisés ayant reçu l'aztréonam lysine

IP = intrapéritonéal; IT = intra-trachéal

RÉFÉRENCES

1. Soto Alvarez J, Sacristan del Castillo JA, Sampedro Garcia I, Alsar Ortiz MJ. Immediate hypersensitivity to aztreonam. Lancet 1990;335(8697):1094.
2. Iglesias Cadarso A, Saez Jimenez SA, Vidal Pan C, Rodriguez Mosquera M. Aztreonam-induced anaphylaxis. Lancet 1990;336(8717):746-7.
3. Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Oermann C, et al. Microbiology, safety, and pharmacokinetics of aztreonam lysinate for inhalation in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2006;41(7):656-65.
4. Retsch-Bogart, G. Z., A. L. Quittner, R. L. Gibson, C. M. Oermann, K. S. McCoy, A. B. Montgomery, and P. J. Cooper. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. Chest. 2009; 135:1223-1232.
5. McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2008; 178:921–928.
6. Oermann CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, McCoy KS, Montgomery AB, Cooper PJ. An 18-month study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2010, DOI 10.1002/ppul.21301.

PARTIE III. RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR

PrCAYSTONMD
(solution d'aztréonam pour inhalation)
75 mg d'aztréonam par flacon

Le présent dépliant constitue la partie III de la Monographie de produit en trois parties publiée lorsque la mise en marché de CAYSTON a été autorisée au Canada et s'adresse plus particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant est un résumé et ne vous renseignera pas entièrement sur CAYSTON. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour toute autre question au sujet de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation du médicament :
CAYSTON est un antibiotique inhalé prescrit pour la prise en charge de la fibrose kystique chez les patients ayant des infections pulmonaires chroniques à *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa).* L'innocuité et l'efficacité de CAYSTON chez les patients de moins de 6 ans n'ont pas été déterminées.

Mode d'action du médicament :
Lorsque vous inhalez CAYSTON, il pénètre dans vos poumons et atteint les bactéries *P. aeruginosa* qui y sont présentes. CAYSTON se fixe à certaines protéines de *P. aeruginosa* et entrave le développement de la paroi cellulaire bactérienne, entraînant sa rupture et la mort des bactéries. La réduction du nombre de bactéries *P. aeruginosa* vivant dans vos poumons diminue l'infection pulmonaire et améliore vos symptômes respiratoires ainsi que votre fonction pulmonaire.

Contre-indications :

Ne prenez pas CAYSTON si :
- vous êtes allergique à l'aztréonam ou à tout autre ingrédient dans cette formulation (**Voir : Ingrédients non médicamenteux importants**).

Ingrédient médicamenteux :
Aztréonam

Ingrédients non médicamenteux importants :
Lysine
Diluant stérile (0,17 % de chlorure de sodium)

Formes posologiques :
CAYSTON est commercialisé sous forme de poudre lyophilisée qui doit être reconstituée (transformée en forme liquide) par l'ajout d'un diluant stérile (0,17 % de chlorure de sodium) avant l'inhalation au moyen du système de nébulisation AlteraMD fabriqué par PARI Respiratory Equipment, Inc. CAYSTON est conçu pour être administré spécifiquement au moyen du système de nébulisation Altera. Une dose de CAYSTON est constituée d'un flacon à usage unique de poudre lyophilisée stérile (75 mg d'aztréonam et un ingrédient non médicamenteux, la lysine) et d'une ampoule de 1 mL de diluant stérile (0,17 % de chlorure de sodium). Chaque trousse de CAYSTON contient 84 flacons de CAYSTON et 88 ampoules de diluant emballés dans 2 boîtes chacun, chaque boîte contenant un approvisionnement pour 14 jours (42 flacons de CAYSTON lyophilisé emballés dans deux plateaux et un plateau de 44 ampoules de diluant). Les quatre ampoules de diluant supplémentaires sont fournies en cas de renversement accidentel.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser CAYSTON, prévenez votre médecin si :
- vous êtes allergique à tout antibiotique
- vous prenez certains antibiotiques (céfoxitine, imipenem) puisqu'ils peuvent entraver l'action de CAYSTON
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- vous allaitez ou prévoyez le faire
- vous avez des problèmes de rein ou de foie

Communiquez avec votre médecin si les situations suivantes se produisent pendant que vous prenez **CAYSTON :**
- vous présentez une éruption cutanée, puisque cette réaction pourrait signifier que vous avez une réaction allergique à CAYSTON.
- vous avez de la difficulté à respirer (bronchospasme) immédiatement après l'inhalation. Un bronchospasme est un effet secondaire possible des traitements par inhalation tels que CAYSTON.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous prenez tout autre médicament, avisez-en votre médecin.

Aucune étude officielle sur l'interaction de CAYSTON avec d'autres médicaments n'a été effectuée.

USAGE INDIQUÉ DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

- La dose recommandée à la fois pour les adultes et les enfants de 6 ans et plus est d'un flacon à dose unique (75 mg) de CAYSTON reconstitué avec une ampoule de diluant salin pris 3 fois par jour par inhalation pour une période de 28 jours de traitement. Chacune des 3 doses quotidiennes doit être prise à au moins 4 heures d'intervalle (p. ex., le matin, après l'école ou le travail et avant le coucher). La posologie de CAYSTON est la même pour les patients sans égard à l'âge ou au poids. L'innocuité et l'efficacité de CAYSTON chez les patients de moins de 6 ans n'ont pas été déterminées.
- Un bronchodilatateur inhalé doit être utilisé avant de prendre une dose de CAYSTON. Les bronchodilatateurs à action rapide peuvent être pris entre 15 minutes et 4 heures avant chaque dose de CAYSTON, tandis que les bronchodilatateurs à action prolongée peuvent être pris entre 30 minutes et 12 heures avant chaque dose.
- Si vous recevez plusieurs thérapies respiratoires, l'ordre recommandé est : 1) bronchodilatateur 2) mucolytiques (médicaments qui aident à éliminer le mucus de vos poumons), et 3) CAYSTON.
- CAYSTON est spécialement formulé pour l'inhalation au moyen du système de nébulisation Altera (PARI Respiratory Equipment, Inc.). CAYSTON ne doit être utilisé qu'avec votre système de nébulisation Altera. N'utilisez pas l'aztréonam pour injection dans votre système de nébulisation Altera puisqu'il n'a pas été formulé pour une utilisation par inhalation. N'utilisez aucun autre médicament que CAYSTON dans votre système de nébulisation Altera.

Schéma thérapeutique

Vous devez prendre CAYSTON pendant les périodes prescrites de 28 jours de traitement par CAYSTON suivies par au moins 28 jours sans CAYSTON, comme vous l'a indiqué votre médecin. CAYSTON doit être pris 3 fois par jour durant la période de 28 jours de prise du médicament. Vous pouvez prendre vos traitements à la maison, à l'école, au travail ou à tout autre endroit où vous êtes capable d'effectuer les étapes décrites ci-dessous. Chaque traitement devrait prendre environ de 2 à 3 minutes. Vous devez compléter le traitement complet de 28 jours (3 fois par jour) de CAYSTON prescrit par votre médecin pour qu'il soit entièrement efficace.

Puis-je utiliser mon nébuliseur actuel avec CAYSTON?

Seul le système de nébulisation Altera doit être utilisé pour prendre CAYSTON. Le système de nébulisation Altera est le seul appareil avec lequel l'innocuité et l'efficacité de CAYSTON a été montrée. D'autres nébuliseurs ou combinés peuvent donner un résultat thérapeutique sous-optimal. Ne mélangez pas CAYSTON à aucun autre médicament dans le nébuliseur Altera.

Administration de CAYSTON au moyen du système de nébulisation Altera

LE PRÉSENT DÉPLIANT RÉSUME LES RENSEIGNEMENTS LES PLUS IMPORTANTS AU SUJET DE CAYSTON. VEUILLEZ CONSULTER VOTRE MÉDECIN POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS SUR LA BONNE FAÇON DE PRENDRE CAYSTON OU D'UTILISER VOTRE SYSTÈME DE NÉBULISATION ALTERA.

Vous aurez besoin du matériel suivant (Figure 1) :

- Un flacon de CAYSTON de couleur ambre protégé par un joint d'étanchéité de métal doté d'une coiffe bleue ou par un joint d'étanchéité de métal seulement
- Une ampoule de diluant (0,17 % de chlorure de sodium)
- Le système de nébuliseur Altera

Vérifiez que votre système de nébulisation Altera fonctionne correctement avec de commencer votre traitement avec CAYSTON. Consultez le mode d'emploi de votre système de nébulisation Altera fourni par le fabricant pour les détails complets sur l'assemblage, la préparation, l'utilisation, le nettoyage, la désinfection et l'entretien de votre système de nébulisation Altera.

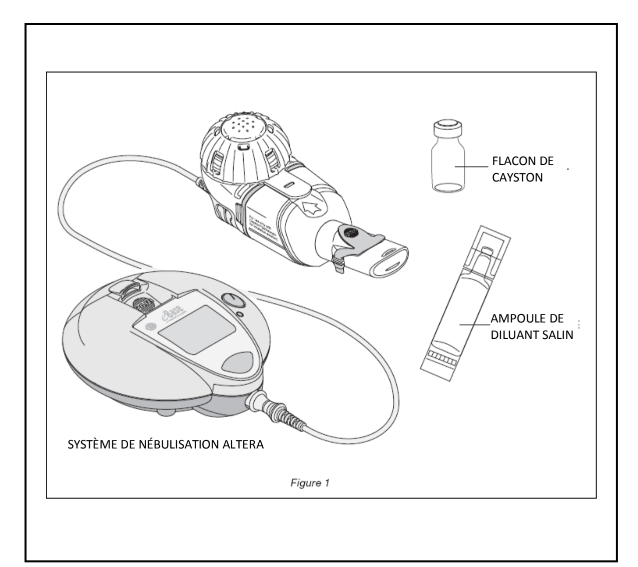


Figure 1

Préparation de votre CAYSTON pour l'inhalation

1. **Reconstituez CAYSTON seulement lorsque vous êtes prêt à prendre une dose.** Prenez un flacon ambre de CAYSTON et une ampoule de diluant de la boîte. Vous devez séparer les ampoules de diluant en les tirant doucement.

2. Tapotez doucement le flacon pour que la poudre se dépose au fond du flacon. Cela vous aidera à obtenir la bonne dose de médicament. Ouvrez le flacon ambre de médicament en levant le rabat de métal ou la coiffe bleue sur le dessus (Figure 2) et en tirant vers le bas (Figure 3) pour retirer soigneusement l'anneau de métal et le capot du flacon (Figure 4). Jetez l'anneau de façon sécuritaire. Retirez soigneusement le bouchon de caoutchouc (Figure 5).
   Vous recevrez l'un des deux différents types de flacons de médicament dans votre colis CAYSTON :
   (i) Un flacon de médicament muni d'une coiffe et d'un rabat de métal ou
   (ii) Un flacon de médicament portant une coiffe bleue par-dessus la coiffe et le rabat de métal.

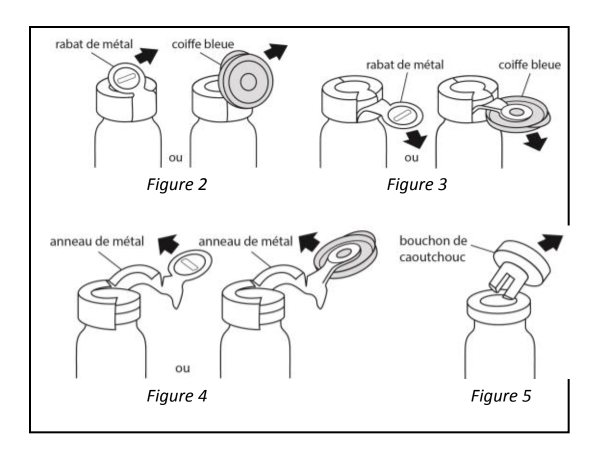


Figure 2 *Figure 3* *Figure 4* *Figure 5*

3. Ouvrez l'ampoule de diluant en dévissant le bout. Pressez tout le contenu dans le flacon (Figure 6). Ensuite, replacez le bouchon de caoutchouc et agitez doucement le flacon jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissous et que le liquide soit clair. **Utilisez CAYSTON immédiatement après la reconstitution**.

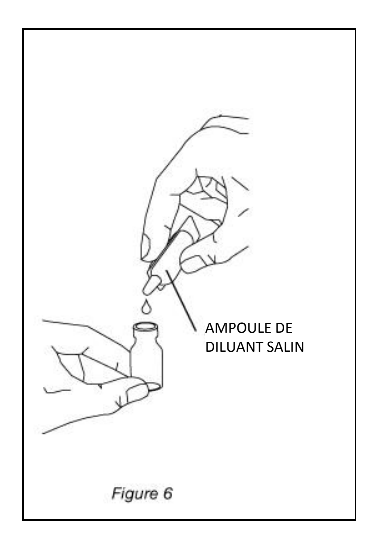


Figure 6

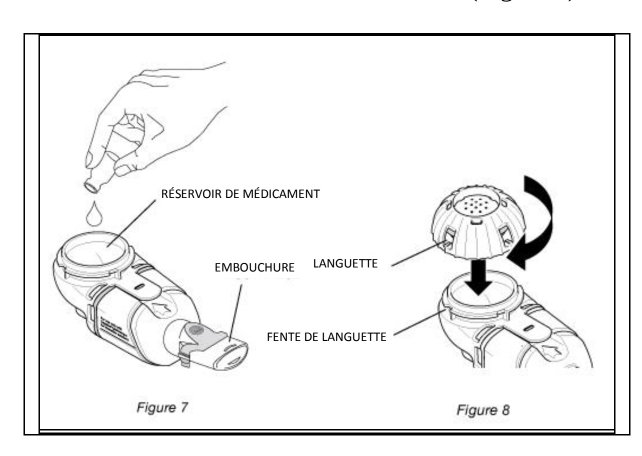
Prise de votre traitement de CAYSTON

Consultez le mode d'emploi de votre système de nébulisation Altera fourni par le fabricant pour les directives sur la façon d'effectuer un traitement ainsi que les détails complets sur le nettoyage et la désinfection du combiné de votre système de nébulisation Altera.

1. Assurez-vous que le combiné est sur une surface plane et stable.

2. Retirez le bouchon de caoutchouc, puis versez tout le CAYSTON reconstitué dans le réservoir de médicament du combiné

(Figure 7). Assurez-vous de vider complètement le flacon en tapotant doucement le flacon contre le bord du réservoir de médicament au besoin. Fermez le réservoir de médicament (Figure 8).



3. Commencez votre traitement en vous assoyant dans une position droite et détendue. En tenant le combiné au niveau, placez l'embouchure dans votre bouche et fermez vos lèvres autour (Figure 9).

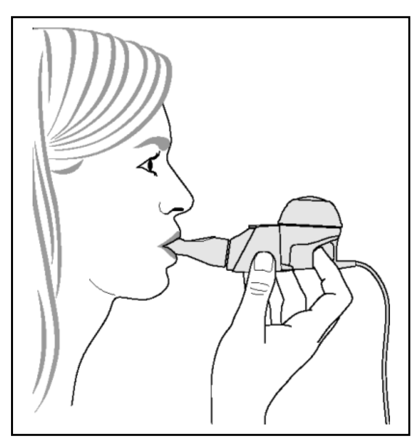


Figure 9

4. Respirez normalement par l'embouchure. **Évitez de respirer par votre nez.** Continuez à inspirer et à expirer confortablement jusqu'à ce que le traitement soit terminé.

Surdosage:

En cas de surdose médicamenteuse, veuillez consulter immédiatement un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou un centre anti-poison, même en absence de symptômes.

Dose omise:

Il est important que vous n'omettiez aucune dose. **Si vous oubliez une dose, vous pouvez tout de même prendre les trois doses quotidiennes à condition de les espacer par un intervalle de quatre heures entre chaque dose.**

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires les plus courants de CAYSTON sont :

- toux
- congestion nasale
- sifflement
- mal de gorge
- fièvre
- malaise pulmonaire
- nez qui coule

Les effets secondaires moins courants comprennent une éruption cutanée, un bronchospasme (difficulté à respirer) immédiatement après l'inhalation, un essoufflement et un œdème ou des douleurs articulaires. Les patients atteints de fibrose kystique peuvent avoir de nombreux symptômes possibles. Certains de ces symptômes peuvent être liés à leurs médicaments. Si vous présentez de nouveaux symptômes ou s'ils s'aggravent, vous devez prévenir votre médecin. Si vous croyez que vous avez une réaction allergique au CAYSTON, prévenez votre médecin immédiatement.

Cette liste d'effets secondaire **n'est pas complète** en ce moment parce que CAYSTON est encore à l'étude. Si vous avez des questions au sujet des effets secondaires, consultez votre médecin, infirmière ou pharmacien.

CONDITIONS DE CONSERVATION

- Tenez CAYSTON et tous les autres médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.
- Les flacons de CAYSTON doivent être conservés au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F); cependant, ils peuvent être conservés par les patients à température ambiante (jusqu'à 25 °C/77 °F) jusqu'à 28 jours. Les ampoules de diluant peuvent être réfrigérées ou conservées à température ambiante (15 à 30 °C/59 à

86 °F).

- N'utilisez pas CAYSTON s'il a été conservé à température ambiante pendant plus de 28 jours. Les flacons inutilisés de CAYSTON conservés à température ambiante pendant plus de 28 jours doivent être jetés. Ne les remettez pas au réfrigérateur.
- N'utilisez pas CAYSTON au-delà de la date de péremption inscrite sur le flacon. N'utilisez pas le diluant au-delà de la date de péremption estampée sur l'ampoule.
- CAYSTON doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Ne reconstituez pas plus d'une dose de CAYSTON à la fois.
- N'utilisez pas le diluant ou la solution reconstituée de CAYSTON s'il est trouble ou s'il y a des particules dans la solution.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et**
  - **en le faisant parvenir par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
  - **par la poste au :**
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701D
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^MC Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir le présent document et la monographie de produit intégrale rédigée pour les professionnels de la santé sur le site Web : www.gilead.ca
ou en communiquant avec Gilead Sciences Canada, Inc., au :
1–866–207–4267

Le présent dépliant a été préparé par Gilead Sciences, Inc.

Dernière révision : 16 octobre 2015

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

CAYSTON est une marque déposée de Gilead Sciences, Inc.

Altera est une marque déposée de PARI Pharma GmbH.

Les autres marques de commerce mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.



e137149-GS-004